

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1960

THÈSE

N° 755

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITÉ)

PAR

**Hikmat SALLOUM**

Né le 15 Octobre 1930, à ALEP (Syrie)

---

*présentée et soutenue publiquement le* **27 JUIN 1960**

---

**LES ASPECTS ENDOCRINIENS  
DU CANCER DU SEIN  
CHEZ LA FEMME**

---

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

---

**DACTYLO-SORBONNE**

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI<sup>e</sup>

1960



FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Université)

par

Hikmat SALLOUM

Né le 15 octobre 1930 à Alep (Syrie)

--

Présentée et soutenue publiquement

le 27 JUIN 1960

--

LES ASPECTS ENDOCRINIENS

DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME

--

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

--



DACTYLO-SORBONNE  
8, rue Casimir-Delavigne  
PARIS  
1960.



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),  
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),  
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),  
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),  
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),  
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),  
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),  
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),  
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

|          |                      |
|----------|----------------------|
| DOYEN    | Léon BINET           |
|          | Membre de l'Institut |
| ASSESEUR | Jean VERNE           |

## I.- PROFESSEURS

|                                                            | MM.                       |
|------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Anatomie                                                   | CORDIER (G)               |
| Anatomie (Ch. à titre personnel)                           | DELMAS (A)                |
| Anatomie pathologique                                      | DELARUE (J)               |
| Anesthésiologie                                            | BAUMANN (J)               |
| Bactériologie                                              | FASQUELLE (R)             |
| Biochimie médicale                                         | JAYLE (M.F.)              |
| Biologie appliquée à l'Education<br>physique et aux Sports | CHAILLEY-BERT (P)         |
| Biologie médicale                                          | FAUVERT (R)               |
| Cancérologie médicale et sociale                           | BERNARD (J)               |
| Clinique carcinologique                                    | REDON (H)                 |
| Clinique cardiologique                                     | MOUQUIN (M)               |
| (Beaujon                                                   | SICARD (A)                |
| (Cochin                                                    | QUENU (J)                 |
| Cliniques chirur- (Hôtel-Dieu                              |                           |
| gicales                                                    | (Saint-Antoine GOSSET (J) |
| (Salpêtrière                                               | MOULONGUET (P)            |
| Clinique de chirurgie infantile<br>et orthopédique         | FEVRE (M)                 |
| Clinique chirurgicale orthopé-<br>dique et réparatrice     | MERLE d'AUBIGNE (R)       |
| Clinique de chirurgie cardio-<br>vasculaire                | de GAUDART d'ALLAINES     |
| Clinique de chirurgie pleuro-<br>pulmonaire                | MATHEY (J)                |
| Clinique endocrinologique                                  | DECOURT (J)               |
| Clinique génétique médicale                                | LAMY (M)                  |
| Clinique gynécologique                                     | FUNCK-BRENTANO (P)        |
| Clinique des maladies cutanées<br>et syphilitiques         | DEGOS (R)                 |
| Clinique des maladies des enfants                          | CATHALA (J)               |

MM.

|                                                                                  |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Clinique des maladies infectieuses                                               | MOLLARET (P)          |
| Clinique des maladies mentales<br>et de l'encéphale                              | DELAY (J)             |
| Clinique des maladies métaboli-<br>ques                                          | HAMBURGER (J)         |
| Clinique des maladies du sang                                                    | MARCHAL (G)           |
| Clinique des maladies du système<br>nerveux                                      | ALAJOUANINE (T)       |
| (Broussais                                                                       | GENNES (L. de)        |
| (Cochin                                                                          | JUSTIN-BESANCON (L)   |
| (Hôtel-Dieu                                                                      | BARIETY (M)           |
| Cliniques médicales (Lariboisière                                                | SOULIE (P)            |
| (Pitié                                                                           | DREYFUS (G)           |
| (St-Antoine                                                                      | KOURILSKY (R)         |
| Clinique médicale d'hydrologie<br>thérap. et climatologie                        | DEBRAY (C)            |
| Clinique médicale propédeutique                                                  | PASTEUR VALLERY-RADOT |
| Clinique médico-sociale du dia-<br>bète sucré et des maladies de<br>la nutrition | DEROT (M)             |
| Clinique de neuro-chirurgie                                                      | PETIT-DUTAILLIS (D)   |
| (Baudelocque                                                                     | LACOMME (M)           |
| Cliniques (Port-Royal                                                            | N...                  |
| obstétricales (Tarnier                                                           | VARANGOT (J)          |
| Clinique ophtalmologique                                                         | RENARD (G)            |
| Clinique oto-rhino-laryngologique                                                | AUBRY (M)             |
| Clinique de pédiatrie sociale                                                    | MARIE (J)             |
| Clinique de pneumo-phtisiologie                                                  | BERNARD (E)           |
| Clinique psychiatrique infantile                                                 | MICHAUX (L)           |
| Clinique de puériculture                                                         | LELONG (M)            |
| Clinique de rhumatologie médicale<br>et sociale                                  | COSTE (F)             |
| Clinique stomatologique                                                          | DECHAUME (M)          |
| Clinique thérap. chirurgicale                                                    | SENEQUE (J)           |
| Clinique thérap. médicale                                                        | LEMAIRE (A)           |
| Clinique urologique                                                              | FEY (B)               |
| Electrophysiologie médicale                                                      | DJOURNO (A)           |
| Embryologie                                                                      | GIROUD (A)            |
| Histoire de la médecine et de<br>la chirurgie                                    | N...                  |
| Histologie                                                                       | VERNE (J)             |
| Hygiène des collectivités<br>(ch. à t.pers.)                                     | DEPARIS               |
| Hygiène et clinique de la pre-<br>mière enfance                                  | TURPIN (R)            |
| Hygiène et médecine préventive                                                   | JOANNON (P)           |
| Médecine du Travail                                                              | DESOILLE (H)          |

MM.

|                                                               |                 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------|
| Médecine légale                                               | PIEDELIEVRE (R) |
| Parasitologie                                                 | GALLIARD (H)    |
| Pathologie chirurgicale                                       | COUVELAIRE (R)  |
| Pathologie exotique                                           | LAVIER (G)      |
| Pathologie expérimentale et comparée                          | LENEGRE (J)     |
| Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch.à t.pers. | MERKLEN (F.P)   |
| Pathologie médicale                                           | N...            |
| Pathologie et therap.générales                                | GARCIN (R)      |
| Pharmacologie et matière médicale                             | CHEYMOL (J)     |
| Physiologie                                                   | BINET (L)       |
| Physiologie (ch. à t.pers.)                                   | BARGETON (D)    |
| Physique médicale                                             | DOGNON (A)      |
| Radiologie médicale                                           | DESGREZ (H)     |
| Technique chirurgicale                                        | PATEL (J)       |
| Thérapeutique                                                 | BROUET (G)      |

## II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

|                        |                         |
|------------------------|-------------------------|
| Anatomie               | (CABROL (C)             |
|                        | (COUINAUD (C)           |
|                        | (OLIVIER (G)            |
|                        | (GAUTHIER-VILLARS       |
|                        | ((Melle P) pr.s.ch.     |
| Anatomie pathologique  | (BUSSE (F)              |
|                        | (GOUYGOU (Ch)           |
|                        | (ORCEL (L)              |
|                        | (PAILLAS (J)            |
|                        | (VOURC'H (G)            |
| Anesthésiologie        | (NEVOT (A) pr.s.ch.     |
|                        | (BARBIER (P)            |
|                        | (CHRISTOL (D)           |
|                        | (TOURNIER (P)           |
|                        | (DESGREZ (P) pr.s.ch.   |
| Biochimie médicale     | (POLONOVSKI (J) m.conf. |
|                        | (SCHAPIRA (G) m.conf.   |
|                        | (BOURLIERE (F) m.conf.  |
| Biologie médicale      | (DENOIX (P)             |
|                        | (MATHE (G)              |
| Carcinologie           | (DUPERRAT (B)           |
| Dermato-Syphiligraphie | (LEDOUX-LEBARD (G)      |
| Electro-radiologie     | (TUCHMANN-DUPLESSIS (H) |
| Embryologie            | (BILSKI-PASQUIER (G)    |
| Hématologie            | (DAUSSET (J)            |
|                        | (COUJARD (R) pr.s.ch.   |
|                        | (MAROIS (M)             |
| Histologie             | (RACADOT (J)            |

MM.

|                                |                        |
|--------------------------------|------------------------|
| Hydrologie .....               | CORNET (A)             |
| Hygiène .....                  | (BOYER (J) pr.s.ch.    |
| Maladies infectieuses .....    | (CORRE-HURST (Mme L)   |
|                                | ( BASTIN (R)           |
|                                | ( DUPONT (V)           |
|                                | (DEROBERT (L)pr.s.ch.  |
| Medecine légale .....          | (HADENGUE (A)          |
|                                | (FOURNIER (E)          |
|                                | (GUENIOT (M)           |
| Médecine du travail .....      | ALBAHARY (C)           |
| Neuro-chirurgie .....          | DAVID (M)              |
| Neurologie .....               | LHERMITTE (F)          |
|                                | (GRANJON (A)           |
|                                | (HERVET (E)            |
|                                | (LE LORIER (G)         |
| Obstétrique .....              | (MORIN (P)             |
|                                | (MUSSET (R)            |
|                                | (ROBEY (M)             |
|                                | (THOYER-ROZAT (J)      |
| Ophtalmologie .....            | ( BREGÉAT (P)          |
|                                | ( SARAUX (H)           |
|                                | (JUDET (R)             |
| Orthopédie .....               | (RAMADIER (J)          |
| Oto-rhino-laryngologie .....   | DEBAIN (J)             |
| Parasitologie .....            | (BRUMPT (L.C)pr.s.ch.  |
|                                | (CHABAUD (A)           |
|                                | ( BARCAT (J)           |
|                                | ( BINET (J.P.)         |
|                                | ( CAUCHOIX (J)         |
|                                | ( CHATELIN (C.L.)      |
|                                | ( DUBOST (Ch)          |
|                                | ( DUBOST (Cl)          |
|                                | ( FAUREL (J)           |
| Pathologie chirurgicale .....  | ( FLABEAU (F)          |
|                                | ( GERMAIN (A)          |
|                                | ( LAURENCE (G)agr.pers |
|                                | ( LORTAT-JACOB (J.L)   |
|                                | ( LOYGUE (J)           |
|                                | ( MERCADIER            |
|                                | ( PERROTIN (J)         |
|                                | ( ROBERT (H)           |
|                                | ( THOMERET (G)         |
| Pathologie exotique .....      | SCHNEIDER (J)          |
|                                | (CROSNIER (J)          |
| Pathologie expérimentale ..... | (HARTMANN (L)          |
|                                | (LOEPER (J)            |
|                                | (MAURICE (J)           |

|                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | MM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pathologie expérimentale | (PLAS (F)<br>(RICHET (G)<br>(AUSSANNAIRE (M)<br>(BOUR (H)<br>(BOUVIER (J)<br>(BOUVRAIN (Y)<br>(BRICAIRE (H)<br>(BRISSAUD (H)<br>(BROCARD (H)<br>(BUGE (A)<br>(CASTAIGNE (P) m.conf.<br>(CATINAT (J)<br>(CONTAMIN (F)<br>(COURY (C)<br>(FREZAL (J)<br>(HOUSSET (E)<br>(LAROCHÉ (Cl)<br>(LESOBRE (R)<br>(MACREZ (C)<br>(NICK (J)<br>(PEQUIGNOT (H)m.conf.<br>(ROYER (P)<br>(WOLFROMM (R)<br>(JOSEPH (R)<br>(MANDE (R)<br>(MOZZICONACCI (P)<br>(POLONOVSKI (C)<br>(ROSSIER (A)<br>(LEVY (Melle J)pr.s.ch.<br>(BOISSIER (J)<br>(LECHAT (P)<br>(PARROT (J)pr.s.ch.<br>(DEJOURS (P)<br>(GOUGEROT (L)m.conf.<br>(KELLERSHON<br>(KREIS (B)<br>(PICHOT (P)<br>(DUCHE (D)<br>(DELBARRE (F)<br>(CERNEA (P)<br>(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.<br>(GRELLET (M)<br>(CHASSAGNE (P)<br>(LAMOTTE (M)<br>(QUENU (L) |
| Pathologie médicale      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Pédiatrie-Puériculture   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Pharmacologie            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Physiologie              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Physique médicale        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Pneumo-phtisiologie      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Psychiatrie              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Psychiatrie infantile    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Rhumatologie             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Stomatologie             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Thérapeutique            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Urologie                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

### III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

| MM.                  |                | MM.             |                |
|----------------------|----------------|-----------------|----------------|
| Clinique<br>chirurg. | (ABOULKER (P)  | Clinique neuro- |                |
|                      | (AMELINE (A)   | rhumatol.       | SEZE (S.de)    |
|                      | (HUGUIER (J)   |                 | (GRASSET (J)   |
|                      | (LEGER (L)     |                 | (LEPAGE (F)    |
|                      | (OLIVIER (C)   | Clinique obsté- | (MAYER (M)     |
|                      | (PADOVANI (P)  | tricale         | (MERGER (P)    |
|                      | (POILLEUX (F)  |                 | (RAVINA (J)    |
|                      | (ROUX (M)      | Clinique oph-   | (DESVIGNES (P) |
|                      | (VERNE (J.M.)  | talmologique    | (OFFRET (G)    |
|                      | (HAGUENEAU (J) | Clinique oto-   |                |
| Clinique<br>médicale | pr.s.ch.       | rhino-laryng.   | MADURO (R)     |
|                      | (BOUDIN (G)    | Clinique pédia- |                |
|                      | (CONTE (M)     | trique et pué-  |                |
|                      | (DOMART (A)    | riculture       | LAPLANE (R)    |
|                      | (MILLIEZ (P)   | Clinique psy-   |                |
|                      | (PERRAULT (M)  | chiatrique      | BARUK (H)      |
|                      | (RAMBERT (P)   | Clinique uro-   |                |
|                      | (THIEFFRY (S)  | logique         | KUSS (R)       |
|                      | (TURIAF (J)    |                 |                |

### IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.  
 Biochimie médicale ..... ETTORI (J) pr.à t.pe  
 Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J)  
 Secrétaires ..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)  
 Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction  
 de la Bibliothèque ..... M.le Dr HAHN (A)  
 Conservateurs ..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)  
 Bibliothécaires ..... Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)  
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole  
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-  
 tions qui lui seront présentées, doivent être consi-  
 dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend  
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père,

Dont la vie a été pour nous  
le plus bel exemple d'énergie  
et d'infinie bonté.

A ma Mère,

Dont l'affection et la sagesse  
éclairèrent mes longues études.

En témoignage de mon affection  
et de ma gratitude pour tous  
ses sacrifices.

A MES FRERES ET SOEURS,

et en particulier

A MON FRERE CHEFICK,

Dont le dévouement désinté-  
ressé m'a permis des études  
coûteuses.

En témoignage de ma reconnais-  
sance et de mon affection  
fraternelle pour lui et sa  
gracieuse épouse.

A MON BEAU-FRERE, J. ROBIN,

ET A MA SOEUR, LAURETTE,

Qui ont rendu possible mon  
perfectionnement en France.

En témoignage de ma reconnais-  
sance et de mon affection  
fraternelle.

A TOUS MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR

Lucien de GENNES,

Professeur de Clinique Médicale à la  
Faculté de Médecine de Paris,  
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand  
honneur d'accepter la  
présidence de cette thèse,

Nous lui exprimons notre pro-  
fonde gratitude.



A MONSIEUR J. REVIL,

Directeur du Comité d'Accueil aux  
Etudiants Etrangers,

ET A MONSIEUR MARION,

Secrétaire général, Directeur du Centre  
Régional des Oeuvres Universitaires  
de Poitiers,

Qui, par leurs bons soins  
m'ont permis d'obtenir une  
bourse d'études,

Qu'il veuillent bien trouver  
ici le témoignage ému de ma  
vive gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE ARON,

Directeur de l'Ecole Nationale  
de Médecine et de Pharmacie de Tours,

A TOUS MES MAITRES,

De l'Ecole Nationale de Médecine et de  
Pharmacie de Poitiers,

A TOUS MES MAITRES,

De l'Ecole Nationale de Médecine et de  
Pharmacie de Tours.

LES ASPECTS ENDOCRINIENS  
DU CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME

- :-



- I -

INTRODUCTION.

-:-

Sans être une glande endocrine, la glande mammaire obéit aux incitations hormonales qui caractérisent les différents moments de la vie génitale. C'est pourquoi on a très vite pensé que le sein cancéreux devait, lui aussi, être, au moins à certains moments de la vie de la femme, "hormono-dépendant", et plus précisément, "oestrogéno-dépendant".

Cette notion a été confirmée par l'observation clinique, qui a montré que le cancer du sein pouvait être favorisé, déclenché, aggravé, par des événements sexuels, génitaux, tels qu'accouchement et lactation, ménopause aussi. Le corollaire de ces constatations a été la recherche, dans le traitement du cancer du sein, de thérapeutiques endocriniennes, chirurgicales d'abord, tant qu'on ne disposait pas d'autres moyens de supprimer la source d'hormones cancérigènes, hormonales ensuite, lorsqu'on put administrer des substances anti-oestrogènes, les androgènes.

Par la suite, la castration chirurgicale put être limitée par le fait qu'on put enrayer la sécrétion ovarienne par les hormones antagonistes, par la radiothérapie aussi. Puis on pensa à supprimer d'autres sources de stéroïdes, les surrénales et enfin, la

fonction hypophysaire, qui règle précisément les sécrétions ovariennes et surréna-liennes : ainsi furent mises au point la surrénalectomie, l'hypophysectomie.

Il faut enfin ajouter que, très paradoxalement, l'hormonothérapie s'adressera parfois également aux substances sécrétées par les glandes dont l'excision représente un des aspects du traitement endocrinien : oestrogène, et aussi cortisone et ACTH. Enfin, dernière venue dans cet arsenal hormonal, l'hormone thyroïdienne a été utilisée ces dernières années.

Mais toutes ces mesures endocriniennes semblent justifiées et, nous le verrons, souvent efficaces, dans les cancers mammaires hormono-dépendants, c'est-à-dire survenant chez une femme dont la fonction ovarienne est encore active, c'est-à-dire avant la ménopause. Mais bien des cancers du sein surviennent plus tardivement, et ne peuvent plus, alors, être considérés comme oestrogéno-dépendants : dans ce cas, on ne voit pas comment ni pourquoi l'hormonothérapie serait agissante.

Et pourtant, elle a été également utilisée avec certains résultats chez la femme ménopausée. Nous aurons donc, en abordant le problème physiopathologique de l'hormonothérapie du cancer mammaire, à tenir compte de données assez contradictoires et qui cependant doivent pouvoir trouver leur explication, ou, au moins, leur justification, dans le cadre de la cancérologie actuelle.

Une autre difficulté surgit également dès que l'on aborde l'étude du traitement endocrinien du cancer du sein : cette notion d'hormono-dépendance du cancer du sein n'est

pas seulement fixée par l'âge de la malade, par la cessation de sa fonction ovarienne, et certaines tumeurs demeurent sensibles au traitement endocrinien : pour établir cette hormono-dépendance, il faut faire un essai thérapeutique sur les métastases osseuses. Avant de décider de la sensibilité de la tumeur aux hormones sexuelles, il faudrait donc attendre que le cancer évolue et atteigne une phase d'extrême gravité sur laquelle il devient de plus en plus difficile d'agir.

Par conséquent, dès l'abord la question du cancer mammaire pose, sous l'angle endocrinien une série de problèmes dont la solution n'apparaît pas encore avec netteté. Et comme cela est souvent le cas en médecine, on est amené à utiliser des méthodes pour les résultats qu'elles donnent, alors qu'elles ont été choisies d'après des notions physiopathologiques précises certes, mais pour lesquelles bien des obscurités continuent à persister.

Pour entreprendre la présente étude, nous n'avons retenu que les travaux de ces dernières années, car ils représentent l'aboutissement de longues années de recherches au cours desquelles des acquisitions, puis des retours en arrière, ont pu donner l'impression d'une perte de temps, d'une évolution zigzagante. Nous savons cependant que ces tâtonnements, ces rectifications, sont indispensables pour l'avancement des connaissances qui, avec le recul, paraissent suivre une harmonieuse progression.

Il nous faut cependant dire que la suppression de la fonction ovarienne dans le cancer du sein est de conception déjà ancienne, puisque c'est en 1896 que BEATSON l'effectuait pour la première fois. La justification de la castration a été apportée par les travaux

de LACASSAGNE, sur lesquels nous allons revenir, car ils constituent la base même de nos connaissances actuelles sur le mécanisme de la cancérisation cellulaire. La surrénalectomie bilatérale, elle, est de date beaucoup plus récente, et HUGGINS l'a pratiquée le premier semble-t-il en ce qui concerne l'ablation totale des deux surrénales, en 1952.

Si donc nous ne consultons que les travaux de ces dernières années, qui resument les recherches antérieures et en dérivent directement, nous trouvons des observations cliniques qui s'adressent à la chirurgie endocrinienne, surrénalectomie, ovariectomie, hypophysectomie même, et d'autres qui ont recours à l'hormonothérapie médicale, utilisant les androgènes, les oestrogènes, la cortisone et l'ACTH, l'hormone thyroïdienne.

En 1954 puis en 1958, A.A.LOESER, partant de données expérimentales et de théories dogmatiques, eut recours à l'hormone thyroïdienne dans la prévention des récurrences cancéreuses post-opératoires. SEROR en 1955 resumait les résultats obtenus dans le traitement du cancer du sein par la surrénalectomie bilatérale, technique utilisée par HUGGINS et DAO qui en 1955 également pouvaient en indiquer les résultats éloignés. LEWISON et collaborateurs résument, en 1956, les différents éléments du traitement du cancer avancé du sein par les hormones sexuelles. MERIEL et collaborateurs utilisent la cortisone et l'ACTH et réussissent ainsi à agir sur les métastases osseuses du cancer mammaire. C'est en associant cortisone et hormone thyroïdienne que H.M.LEMON, en 1957, ont pu stopper l'évolution du cancer secondaire des os. LE BEAU en 1957, expose les indications et les résultats de l'hypophysectomie au XVIIe Congrès de la société internationale de

Chirurgie, tenu à Mexico en 1957 ; à ce même Congrès, A.LACASSAGNE devait résumer l'ensemble de ses recherches sur les rapports entre endocrines et cancer, tandis que HARMER rappelait les indications et les résultats de la surrénalectomie dans le cancer du sein. KOFMAN a traité des métastases cérébrales du cancer du sein par les hormones corticosurrenales et KENNEDY, toujours en 1957 a montré les effets de l'hypophysectomie totale dans le cancer mammaire avancé.

GRAPULIN revient sur le thème cancer du sein et castration à propos de ses observations personnelles. ATKINS utilise conjointement ou isolément la surrénalectomie et l'hypophysectomie dans les évolutions avancées des cancers mammaires.

Mais voici une note discordante, qui vient rappeler cette notion parfois oubliée, lorsque les nouvelles thérapeutiques sont trop généralisées, de l'hormonodépendance du cancer du sein : WILSON en effet constate une aggravation de l'évolution de la tumeur après ovariectomie ou après surrénalectomie : ces opérations endocrinienne ne s'adressent donc qu'à certaines malades, et leurs indications doivent être minutieusement pesées. PERRAULT, qui a beaucoup fait pour ces méthodes, a fait en 1958 une mise au point de la chirurgie endocrinienne dans le traitement du cancer du sein. DESBAILLETS la même année, expose les méthodes et les résultats du traitement hormonal des métastases généralisées du cancer du sein, ANDERSON toujours en 1958 traite de l'hypophysectomie dans le cancer mammaire généralisé, SICARD dans l'androgénotherapie, cherche des indications de pronostic et de posologie dans les frottis vaginaux, et aboutit d'ailleurs à des conclusions négatives : la fonction cyto-hormonale ne permet pas de prévoir le succès des androgènes chez

les femmes porteuses de cancer du sein.

En 1959, LUMB et MACKENSIE nous apportent une notion très précieuse et assez mal étudiée jusqu'ici : la présence de métastases au niveau de la surrénale et de l'ovaire excisés dans un but thérapeutique dans le cancer mammaire. COSTE publie de précieuses réflexions sur la castration dans le traitement des métastases du cancer du sein. BRUGUIER a procédé à une surrénalectomie bilatérale pour enrayer l'évolution d'un cancer mammaire généralisé ; BLOCK et VIAL, en 1959 toujours, ont également cité des exemples de surrénalectomie dans les formes avancées du cancer du sein.

On voit que la question est à l'ordre du jour, que ce soit sur le plan pratique du traitement du cancer du sein, ou sur le plan dogmatique du mode d'action du traitement endocrinien, chirurgical ou médical, de cette redoutable lésion, d'autant plus redoutable que les mesures thérapeutiques qui nous intéressent ne sont appliquées qu'en dernier recours, lors de la phase de métastatisation ou de généralisation. Ce n'est donc ni une guérison, ni même une stabilisation durable que l'on tente d'obtenir, mais une action analgésique plus ou moins temporaire, parfois étayée d'une régression également transitoire des lésions radiologiques.

Mais le but va plus loin que celui, déjà important, d'atténuer les souffrances de la phase ultime de la maladie ; car si vraiment le traitement endocrinien est susceptible d'agir, même temporairement, même partiellement, sur l'évolution de la tumeur, il n'est pas interdit de penser que dans l'avenir, on pourra peut-être s'adresser à ces méthodes plus précocement, et dans une certaine mesure préventivement, au début du cancer, et non

plus à sa phase avancée, comme c'est le cas en ce moment.

o

Nous avons adopté le plan de travail suivant :

nous envisagerons d'abord les rapports entre glandes endocrines et cancer, tels que les travaux de LACASSAGNE les ont faits connaître, et donc le mécanisme d'action de l'hormonothérapie sur les cancers en général, le cancer du sein en particulier ; puis nous verrons les méthodes de chirurgie endocrinienne, ovariectomie, surrénalectomie, hypophysectomie ;

enfin, les méthodes d'hormonothérapie, utilisant les androgènes, les oestrogènes, la cortisone et l'ACTH, l'hormone thyroïdienne enfin.

- II -

GLANDES ENDOCRINES ET CANCER  
MECANISME D'ACTION DE L'HORMONOTHERAPIE

-:-

Toutes les opérations endocrinienne préconisées dans le traitement du cancer du sein dérivent des expériences de LACASSAGNE, entreprises à partir de 1932 ; et si l'ovariectomie a été pratiquée à la fin de l'autre siècle, assez empiriquement, les travaux de LACASSAGNE l'ont, rétrospectivement, justifiée. LACASSAGNE montra en effet que des modifications malignes au niveau des glandes mammaires de la Souris mâle se produisent à la suite de l'injection de fortes quantités de benzoate d'oestrone. C'est pourquoi l'on pensa à l'ovariectomie bilatérale pour supprimer des hormones sexuelles entre toutes cancérogènes, les oestrogènes. Puis en 1945 on pensa à une autre source de stéroïde, les surrénales, dont l'ablation, envisagée par ATKINS en 1945, fut réalisée deux ans plus tard chez une femme porteuse d'un cancer mammaire avancée : on fit une ovariectomie bilatérale et une surrénalectomie gauche emportant les trois quarts de la glande ; sept autres malades furent ainsi opérées l'ablation de la surrénale étant compensée par l'administration de la désoxycorticostérone. Il est évident que depuis l'ère cortisonique, le traitement substitutif des surrénalectomisés s'est beaucoup simplifié.

A. LACASSAGNE devait aboutir aux conclusions suivantes à la suite de longues recherches sur les rapports entre endocrines et cancer :  
deux interventions semblent en cause dans la participation des sécrétions endocrines dans la pathogénie du cancer :

1°- en tant que facteur causal dans la genèse de certaines tumeurs auxquelles on peut réserver le qualificatif d'hormonales et qui intéressent essentiellement le sein (outre l'ovaire, la prostate) ;

2°- en tant qu'agent de modulation sur l'évolution du processus néoplasique dans un sens qui peut être freinateur ou accélérateur. On sait que la cancérisation est un phénomène initialement et exclusivement cellulaire : l'hormone en excès agit comme une substance chimique cancérigène, exogène. La spécificité des actions hormonales explique que le plus souvent, dans la majorité des organes récepteurs, seules régissent au déséquilibre présent les cellules appartenant à une (ou à quelques) espèce. Au cours d'un long processus d'années, et même de dizaines d'années dans l'espèce humaine, la structure microscopique des différents lobules d'une glande réceptrice devient hétérogène et on trouve, irrégulièrement disséminés, les aspects correspondant aux divers stades décrits par les morphologistes comme "précancéreux". Mais les caractères sur lesquels on peut se fonder pour juger du degré d'évolution vers la malignité atteint par telle lésion, n'ont pas de valeur absolue, et sur une même préparation, il est possible de tirer des deductions différentes, tissu déjà cancérisé, suspect, ou bénin.

Dans le cas particulier du cancer du sein qui nous occupe ici, les facteurs hormonaux jouent un rôle indiscutable dans l'évolution

de la lésion, et en particulier les stéroïdes d'origine génitale, le rôle du foie, qui métabolise ces hormones, ne devant pas non plus être négligé. Des cancers du sein chez l'homme ont été vus à la suite du traitement oestrogénique intensif du cancer de la prostate, sans qu'il s'agisse de métastases. Les variations, inverses, des taux de la folliculine et des hormones gonadotropes aux divers âges de la femme, le rôle de la grossesse et de la lactation, qui freine la sécrétion de la folliculine, éliminée dans le lait, ont été expérimentalement étudiées, dans leurs conséquences cancérigènes : chez l'animal en état de lactation, l'occlusion de la sécrétion détermine un cancer de la mamelle dans 56 p.cent des cas, alors que cette proportion tombe à 7,5 p.cent lorsque l'animal n'est pas en état de lactation (GRAPULIN).

Ces notions d'un pouvoir cancérigène des stéroïdes sexuels ont été suffisamment vérifiées pour entraîner des déductions thérapeutiques, chirurgicales et hormonales. Nous verrons les uns après les autres ces diverses méthodes, leurs indications et leurs résultats. A vrai dire, il est encore impossible actuellement de codifier le traitement hormonal du cancer avancé du sein. Cependant, compte tenu de la position endocrinienne de la femme suivant son âge, et compte tenu aussi des moyens dont nous disposons actuellement pour freiner la sécrétion des hormones cancérigènes, on peut avec DESBAILLETS, avec J.C.MENEGAUX qui en a commenté les travaux, aboutir au schéma provisoire suivant :

- avant la ménopause : castration (chirurgicale, hormonale, radiothérapique) ; celle-ci va donner ou non une rémission, selon que le cancer mammaire dépend ou non de la fonction ovarienne. S'il y a vraiment hormonodé-

pondance, on pensera à la surrénalectomie ou à l'administration d'androgènes, peut-être même à l'hypophysectomie ;

si la castration échoue, parce que le cancer est indépendant de la fonction ovarienne, on s'adressera aux androgènes, ou à la surrénalectomie, ou encore aux oestrogènes, et peut-être à l'hypophysectomie ;

- à la ménopause ou peu après elle : on procédera à la castration. En cas de rémission post-opératoire, on envisagera la surrénalectomie ou les androgènes, et peut-être ensuite l'hypophysectomie ;

si la castration a échoué, on donnera des oestrogènes ou des androgènes ;

- après la ménopause, trop souvent il est vrai, le cancer ayant été opéré localement, "on s'assied et on attend les métastases". Celles-ci surviennent au niveau du squelette ; si elles sont ostéoblastiques, on s'adressera aux oestrogènes, si elles sont ostéolytiques, aux androgènes. Si les métastases siègent au niveau des parties molles, on donnera des oestrogènes.

Mais la décision thérapeutique varie si le cancer est ou non hormono-dépendant. Et l'on voudrait pouvoir disposer des moyens de faire cette distinction avant l'apparition des métastases osseuses.

C'est pourquoi SICARD et MARSAN ont cherché à préciser les indications de l'androgénothérapie par l'aspect des frottis vaginaux. Chez la femme porteuse de cancer du sein, ces auteurs ont constaté un état hormonal inhabituel, avec ménopause anormalement tardive, par rapport aux âges auxquels elle survient en dehors du cancer mammaire ; et même cliniquement ménopausées, ces cancé-

reuses présentent une sécrétion oestrogénique parfois importante, pouvant persister et même résister à toute thérapeutique pendant des mois ou des années. La ménopause, c'est-à-dire l'arrêt des règles, ne correspond donc pas chez ces malades à une véritable ménopause physiologique, à un arrêt de la sécrétion ovarienne. Ménopause apparente seulement, et ces femmes doivent être considérées comme encore réglées. Toute la décision et l'orientation thérapeutiques reposant sur cette notion de ménopause, on voit les erreurs que l'on peut être amené à faire. Sur les 62 malades étudiées par SICARD, on trouve :

- 5 femmes entre 40 et 45 ans toutes réglées,
- 7 femmes entre 45 et 50 ans, 5 réglées,  
2 ménopausées
- 46 femmes de plus de 50 ans, dont 8 encore réglées et 40 ménopausées (ce terme impliquant simplement l'absence de règles). Si en effet l'on considère l'état hormonal des femmes non ménopausées porteuses de cancer mammaire, on trouve :
  - 5 femmes entre 40 et 45 ans, avec 2 frottis vaginaux hyperhormonaux et 2 frottis normaux ou hypohormonaux ;
  - 7 femmes entre 45 et 50 ans ont donné un frottis hyperhormonal et trois frottis normaux ou hypo-hormonaux ;
  - 8 femmes de plus de 50 ans, avec 5 frottis hyper-hormonaux, et 3 frottis normaux ou hypo-hormonaux.

Les frottis de ménopause répondent, on le sait, à 6 groupes selon PUNDEL :

- type prémenstruel
- type dense
- type mixte
- type androgénique
- type cytolytique
- type atrophique.

Les frottis de ménopause peu avancée de type prémenstruel donnent des cellules intermédiaires et superficielles, dont une proportion variable, allant jusqu'à 30 p.cent, de cellules oestrogéniques, sans cellules basales ;

Les frottis de ménopause moyenne ou intermédiaire donnent des types dense avec desquamation abondante des cellules intermédiaires en amas et quelques basales, mixte, avec cellules parabasales coexistant avec des cellules oestrogéniques, androgénique enfin ; les frottis de ménopause avancée ou atrophique ne montrent que des cellules basales, externes ou parabasales et basales profondes.

Chez une femme entre 45 et 50 ans, le type a été prémenstruel ; chez 8 femmes entre 50 et 55 ans, on a trouvé 4 types prémenstruels, 3 types intermédiaires et 1 type atrophique ; 6 femmes entre 55 et 60 ans ont donné 5 types prémenstruels, 1 type intermédiaire ; 24 femmes de plus de 60 ans ont donné 11 types prémenstruels, 5 types intermédiaires, et 8 types atrophiques.

Par conséquent, 30 fois sur 39 le frottis n'est pas de type atrophique. Que cette conservation d'une activité oestrogénique soit la cause ou la conséquence du cancer mammaire, toujours est-il que cette persistance fonctionnelle est à retenir dans le choix du traitement endocrinien. La ménopause ne coïncide donc pas avec une atrophie de la muqueuse vaginale, et malgré l'absence de règles, le frottis peut être plus oestrogénique que chez une femme réglée. En se basant sur l'absence des règles, on aurait donc considéré comme inutile, sinon nuisible, un traitement supprimant la fonction oestrogénique (castration ou androgénothé-

rapie) ; et l'on aurait fait 30 fois une erreur, sur 39 malades.

Sachant que les oestrogènes ont un effet cancérigène, on a calculé les éventuels rapports entre le degré d'atrophie vaginale et la survie des malades. LIU a trouvé que sur 16 cas, 31 p.cent des femmes dont les frottis devenaient atrophiques sous l'effet du traitement avaient une rémission clinique prolongée, alors que chez les femmes dont le frottis ne devenait pas atrophique, 7 p.cent sur 27 cas seulement ont eu cette rémission. "Il semble exister un rapport direct entre l'état androgénique d'une malade et la possibilité d'une évolution plus favorable ; il faut donc s'assurer des résultats du traitement et tout mettre en oeuvre pour maintenir l'état androgénique : la cytologie vaginale devant alors être utilisée comme contrôle de la thérapeutique hormonale".

Quant au mécanisme d'action du traitement hormonal, il est difficile à élucider. Chez les femmes dont le cancer dépend d'une activité hormonale, c'est-à-dire essentiellement avant la ménopause (celle-ci impliquant non seulement la cessation des règles, mais aussi la cessation de l'activité oestrogénique des cellules vaginales) on comprend que le traitement endocrinien, chirurgical ou médical, agisse en freinant cette activité hormonale.

Chez les femmes ménopausées, et surtout chez les vieilles femmes, le mécanisme d'action est plus complexe, et "tout se passe comme si l'hormonothérapie créait une stimulation d'un processus tissulaire pré-existant, antagoniste du développement tumoral. Les cellules cancéreuses ne sont pas détruites, mais inhibées par la réaction des tissus

sains avoisinants" (MENEGAUX).

Les androgènes luttent contre l'action des oestrogènes ; les oestrogènes, plus paradoxaux, ne sont indiqués que chez les malades âgées, et en particulier dans les métastases des tissus mous ;

la cortisone et l'ACTH sont surtout des anti-inflammatoires ; la surrénalectomie supprime une source secondaire d'oestrogènes et complète la castration lorsque celle-ci a été efficace ; l'hypophysectomie supprime les excitations ovariennes et surrénaliennes, et n'est donc indiquée que lorsque la thérapeutique hormonale a déjà fait ses preuves.

- III -

LA CHIRURGIE ENDOCRINIENNE

-:-

Une justification de l'ovariectomie et de la surrénalectomie, outre la recherche de la suppression d'une source hormonale, serait la fréquence avec laquelle ces glandes, ovaire, surrénale, seraient le siège d'une métastase cancéreuse en présence d'une tumeur mammaire maligne.

Dans les 235 surrénalectomies pratiquées par HUGGINS pour cancer du sein, on trouve : 37 fois des métastases surrénales bilatérales, soit 15,7 p.cent ; 55 fois des métastases surrénales unilatérales, soit 23,8 p.cent; donc au total, 92 fois ou 39,1 p.cent de métastases surrénales dans le cancer du sein. Dans 20 p.cent des cas seule la médullo-surrénale était envahie, dans 18,6 p.cent des cas la corticosurrénale était atteinte, et dans 79 cas la totalité de la glande était envahie, soit 61,2 p.cent des cas.

Par ailleurs dans 3 cas les surrénales ont été trouvées détruites par des métastases chez des femmes porteuses de cancer du sein.

En ce qui concerne l'envahissement des ovaires par le processus métastatique, nous trouvons sur 167 autopsies de ABRAMS une at-

teinte dans 23,4 p.cent des cas ; sur 190 malades porteuses de cancer mammaire et ayant subi une ovariectomie bilatérale complémentaire, LUMB trouve dans 34 cas, soit 17,8 p.cent, des métastases bilatérales, dans 22 cas, soit 11,5 p.cent, des métastases ovarienues unilatérales : donc 56 malades, donc 29,4 p.cent des cas présentaient un envahissement cancéreux secondaire d'un ou des deux ovaires. Dans 63 p.cent des cas les ovaires cancérisés étaient macroscopiquement normaux et ce n'est qu'à l'examen histologique que la métastatisation a été constatée. Il est donc probable que le cancer ovarien secondaire est beaucoup plus fréquent qu'on ne l'admet généralement. Cette proportion élevée constatée lors d'ovariectomies systématiques s'explique par ailleurs par le fait que la castration n'est réservée qu'aux cas avancés et que par conséquent les métastases y sont particulièrement fréquentes.

o

#### a) Ovariectomie.

C'est le traitement le plus ancien, qui vise à supprimer la principale source d'oestrogènes; mais son action est inconstante, soit que les oestrogènes continuent à être sécrétés par les surrénales, soit que le cancer mammaire ne soit pas hormono-dépendant. LEWISON pense qu'une amélioration est obtenue dans un tiers des cas, mais que les récidiues sont rapides, en un ou deux ans au plus. L'indication de l'ovariectomie se limite aux femmes encore réglées, ou récemment ménopausées, avec conservation de la sécrétion oestrogénique.

Pour COSTE, la castration, après avoir été prônée dans tous les cancers du sein il y a une quinzaine d'années, s'est vue récemment discutée, puisqu'elle ne sera réservée qu'aux cancers hormono-dépendants, dépendance décelable seulement en cas de métastases osseuses par des tests de calciurie provoqués avec les hormones sexuelles. L'épreuve aux oestrogènes est préférable à celle des androgènes. La question a été remise en discussion avec l'introduction de la corticothérapie, qui peut en effet augmenter la sécrétion oestrogénique des ovaires restés en place, même après la ménopause, par augmentation de la FSH. De plus l'ovaire peut convertir les cortisoniques en androgènes, et même en oestrogènes ; la castration devient donc nécessaire dans tous les cas au-dessous de 65 ans (LEMON) si l'on prévoit ultérieurement l'emploi de la cortisone et de l'ACTH. La castration chirurgicale est préférable à la castration radiothérapique, même après la ménopause, car cette irradiation risque d'augmenter la production des oestrogènes d'origine surrénale. Malheureusement le taux des oestrogènes urinaires après castration ne peut être utilisé pour le pronostic. L'évolution clinique, après ovariectomie, doit être fixée au moins en phase préménopausique, comme suit :

- si la rémission est obtenue par la castration, on fera une hypophysectomie, à préférer à la surrénalectomie et à la cortisonothérapie ;
- s'il y a échec, l'hormonothérapie sera d'abord sexuelle, ensuite cortisonique, ici l'hypophysectomie est moins efficace. Quant à la castration prophylactique, c'est-à-dire lors du traitement radio-chirurgical du cancer, elle ne semble pas améliorer le pronostic (GRAPULIN).

## b) Surrénalectomie.

C'est comme complément de la castration que la surrénalectomie peut être justifiée, en supprimant une source complémentaire de stéroïdes sexuels.

Cependant BLOCK considère que la surrénalectomie peut être indiquée comme opération palliative, dans les cas suivants :

- absence de métastase hépatique;
- effet favorable de la castration, ce qui permet de penser que la tumeur est hormono-sensible,
- excrétion oestrogénique élevée persistante;
- malade autour de la cinquantaine, la surrénalectomie échouant chez les femmes plus jeunes;
- évolution de la tumeur depuis au moins trois ans.

Sur 27 malades surrénalectomisées dans ces indications citées, BLOCK constate un résultat favorable dans 40 p.cent des cas, et aucune mortalité.

BRUGUIER a vu une femme de 52 ans non ménopausée qui, 9 ans après Halsted pour fibroadénome dégénéré du sein, présente des métastases osseuses et pleuropulmonaires. Après échec du traitement hormonal, on fait une surrénalectomie bilatérale qui entraîne une stabilisation des lésions pleuro-pulmonaires et une régression partielle des lésions osseuses, résultat se maintenant toujours 13 mois après l'intervention, la malade étant équilibrée avec 12 mg de Delta-cortisone par jour.

Sur 400 malades, KENNEDY a noté une mortalité de 7 p.cent, et dans 65 p.cent des cas une amélioration subjective; dans 34 p.cent des cas une amélioration objective : donc ar-

me efficace puisqu'on dispose des moyens d'équilibrer ensuite la malade.

SEROR a effectué une surrénalectomie bilatérale chez 5 cancéreuses mammaires et note souvent une amélioration subjective spectaculaire, mais cette dernière n'est-elle pas en rapport avec la corticothérapie substitutive, ou avec des réactions psychosomatiques post-opératoires? Car SEROR n'a constaté aucune amélioration objective, la tumeur a continué à évoluer, de nouvelles métastases sont apparues ; aussi est-on en droit de se demander si la surrénalectomie vaut d'être faite, et même proposée.

HARMER a examiné 140 malades surrénalectomisées pour cancer du sein, et trouve difficile l'appréciation des résultats, puisqu'il y a généralement eu également castration. Les meilleurs résultats sont obtenus en cas de métastases osseuses, la douleur est calmée, parfois la tumeur primitive ou les métastases viscérales diminuent de volume ; mais l'opération n'est nullement curative, simplement palliative, avec des résultats supérieurs à ceux de toutes les autres thérapeutiques, hypophysectomie exceptée.

o

### c) Hypophysectomie.

Elle compte de beaux succès, et son but est la suppression des excitations hypophysaires sur l'ovaire et sur le rein. Il ne faut donc y recourir qu'après succès de l'hormonothérapie. L'intervention est trop importante pour être systématique. Pour LEBEAU, les indications sont :

- les métastases ganglionnaires, pleuropulmonaires, osseuses, cutanées, alors que les métastases hépatiques constituent une contre-indication. Des métastases cérébrales ont été influencées ;
- les tumeurs inopérables ; l'hypophysectomie arrête les douleurs mais n'entraîne que rarement la régression des lésions radiologiques. Pour LE BEAU, "à l'heure actuelle du moins, dans le cancer du sein on doit tenter l'hypophysectomie totale sauf lorsque des conditions anatomiques la rendent dangereuse". Méthode d'avenir dans le traitement du cancer mammaire par ailleurs inopérable, mais à appliquer à un stade relativement précoce d'envahissement métastatique, et lorsque l'état général est encore assez conservé faute de quoi on s'expose à de nombreux échecs à court terme.

Pour PERRAULT également, en cas de cancer déclaré, l'hypophysectomie ne doit pas être considérée comme "chirurgie de la dernière chance", mais comme une intervention qui s'impose à titre précoce dès que les méthodes habituelles sont certainement dépassées.

ANDERSON a pratiqué 50 hypophysectomies pour cancer du sein généralisé, après échec des traitements médicaux ou radiothérapiques. Les malades ont été équilibrées par 50 mg de cortisone et 100 unités d'extrait thyroïdien par jour ; il est constant de trouver une polyurie à 5-7 litres dans les suites opératoires. 21 fois on a obtenu une rémission subjective et objective, d'une durée moyenne de 8 mois, dans 28 cas il y a eu soulagement de la douleur. Les meilleurs cas concernent les femmes ménopausiques, les plus mauvais, les métastases hépatiques ou cérébrales. L'hypophysectomie, conclut ANDERSON, peut être considérée comme un moyen d'apporter une survie ou un soulagement

dans les formes avancées du cancer du sein.

KENNEDY sur 28 opérées, a eu 3 décès dans les deux jours, 7 rémissions de 3 mois, et 14 rémissions de 13 mois encore en vie dans 13 cas. Certaines malades ont déjà subi une ovariectomie, ou ont eu une ménopause physiologique : la tumeur régresse néanmoins après l'hypophysectomie. Celle-ci amène une atrophie secondaire des ovaires et des surrénales, aussi dans les cas de cancers avancés avec conservation des ovaires et surrénales, on pourrait se contenter de l'hypophysectomie.

ATKINS a pratiqué 48 fois une hypophysectomie, et en comparant les résultats avec ceux obtenus dans 32 cas de surrénalectomie bilatérale et d'ovariectomie, pensent d'après la survie obtenue dans ces 80 cas, que les résultats les meilleurs ont été ceux de l'hypophysectomie.

- IV -

L'HORMONOTHERAPIE

-:-

a) Androgènes.

Antagonistes des oestrogènes, ils réalisent une manière de castration hormonale.

Classiquement, le traitement est arrêté trois mois après l'obtention de l'amélioration. SICARD suit un schéma différent, avec trois séries par an de dix injections de 100 mg de propionate de testostérone ; si l'on redoute que la malade ne soit pas suffisamment persévérante, on peut recourir à l'implantation, ou encore associer implantation et voie parentérale. Les doses dépendent de l'état hormonal initial et du mode d'administration du produit. Un facteur individuel intervenant également, il faut une surveillance clinique et cytologique prolongée. L'androgénotherapie est fréquemment utilisée, mais son action semble complexe, puisqu'elle s'exerce également après la ménopause en particulier sur les métastases osseuses : indication majeure de l'hormonotherapie mâle, quel que soit l'âge de la malade. Mais si la masculinisation qu'elle entraîne est bénigne, et inévitable, l'hypercalcémie est une complication plus grave, qui a parfois entraîné une anurie mortelle. LEWISON avec des injections tri-hebdomadaires de 50 à 100 mg de propionate de testostérone, obtient une suppression ou une atténuation

des algies cancéreuses dans 52 p.cent des cas traités, les oestrogènes ayant donné les mêmes résultats dans 51 p.cent des cas. En outre le malade accuse une amélioration subjective dans 48 p.cent des cas (44 p.cent avec les oestrogènes). LEWISON tente l'hormonothérapie sexuelle avant d'envisager la surrénalectomie ou l'hypophysectomie.

o

#### b) Oestrogènes.

LEWISON a obtenu des résultats favorables dans 40 p.cent des cas où le cancer restait localisé au sein ; dans 31 p.cent des cas à métastases des tissus mous, dans 32 p.cent des cas de métastases viscérales et dans 17 p.cent seulement des métastases osseuses.

Les oestrogènes, dont l'emploi est paradoxal dans une affection qui bénéficie de l'hormonothérapie mâle, de la surrénalectomie et de l'ovariectomie, sont surtout indiqués chez la femme âgée, avant la ménopause, ils peuvent être dangereux, alors même que le cancer n'a pas paru influencé par la fonction ovarienne. En somme, les indications sont surtout les cancers avec métastases des tissus mous chez la femme âgée, formes qui sont souvent sensiblement améliorées. Mais les complications possibles sont les hémorragies utérines, à vrai dire rarement graves, les rétentions hydriques, l'asystolie : aussi toute cardiopathie est-elle une contre-indication aux oestrogènes.

o

### c) Cortisone et ACTH :

anti-inflammatoires, désinfiltrantes, ces hormones ont d'abord été utilisées à titre symptomatique, palliatif, dans les "gros bras" après mammectomie pour cancer.

Mais actuellement certains auteurs pensent que les hormones corticosurrénales sont efficaces sur les métastases cancéreuses ce qui évidemment va autant à l'encontre du bénéfice de la surrénalectomie, que les oestrogènes s'opposent aux effets thérapeutiques de la castration. La cortisone ne trouve pas d'indications nettes ici, mais par contre l'ACTH a été parfois considérée comme utile (la cortisone a été utilisée dans le but de provoquer une atrophie cortico-surrénale). Tout récemment KOFMAN a eu recours à la prednisolone dans quinze cas de cancers du sein avec métastases cérébrales, et d'ailleurs aussi dans 7 cas de tumeurs cérébrales de diverses natures. L'amélioration a été souvent remarquable, en particulier en ce qui concerne la symptomatologie neurologique chez 9 femmes porteuses de cancer du sein. Une malade en particulier est en bon état depuis quinze mois. Cependant les améliorations cliniques observées sont sans parallélisme avec les modifications de l'électroencéphalogramme. Il semble bien que ce soit les propriétés anti-inflammatoires de l'hormone qui aient été les responsables de l'amélioration obtenue.

o

### d) Hormone thyroïdienne.

Après avoir cherché à traiter les métastases du cancer du sein par les androgènes, A.A.LOESER a tenté de prévenir ces mêmes métastases par l'hormone thyroïdienne. Cét au-

teur part de l'idée qu'une insuffisance thyroïdienne est fréquente chez les cancéreux, et que l'hormone thyroïdienne constitue une défense contre la prolifération néoplasique : peut-être au moyen d'un mécanisme qui fait intervenir l'histamine, dont le rôle dans le métabolisme cellulaire lui semble très important ; peut-être, surtout, étant donné l'antagonisme entre thyroxine et oestrogènes. L'insuffisance thyroïdienne permettrait un excès d'oestrogènes (cancérigènes, nous l'avons vu) ; l'administration thérapeutique d'hormone thyroïdienne réduirait ces oestrogènes nocifs, comme le feraient les androgènes, antagonistes également des oestrogènes. Pour fixer la posologie de cette thérapeutique thyroïdienne, LOESER utilise le taux de lipémie qui est inversement proportionnel au taux cellulaire de l'histamine. Pour que les lipides totaux se situent à un taux normal on donnera de 5 à 30 cg par jour de thyroxine, et lorsque la lipémie sera normale, on en déduira que le taux cellulaire d'histamine l'est aussi. Les 18 premiers cas ainsi traités avaient donné des résultats encourageants. Aussi LOESER a-t-il poursuivi ses essais avec une dose quotidienne d'hormone thyroïdienne entre 0,10 et 0,30 g par jour. Sur 211 malades traitées, 56 ne présentaient pas encore de métastases à distance, le but du traitement thyroïdien étant de les éviter. On ne constate dans cette série de 56 cas qu'un décès à la 5ème année, 3 à la 6ème année, et 1 à la 7ème année. Quatre malades encore en vie et stabilisées avaient présenté une récurrence à la 6ème, la 7ème et la 9ème année respectivement : deux fois l'opothérapie thyroïdienne avait été interrompue quelques mois auparavant. Dans les cancers du sein sans envahissement ganglionnaire, dont LOESER a traité 29 cas il ne compte aucun décès et une seule

récidive après plus de 5 ans. Sur les 27 cancers mammaires avec envahissement ganglionnaire, on compte 19 malades en état de guérison apparente après plus de 5 ans, 3 récidives stabilisées survenues après la 5ème année, un décès avant la 5ème année, 4 décès après la 5ème année, dont 2 cancers de l'ovaire.

Pour apprécier ces résultats, il faudrait évidemment les comparer avec ceux de séries semblables sans traitement thyroïdien. Mais ces observations de LOESER paraissent intéressantes.

LEMON lui utilise l'extrait thyroïdien pour atténuer les effets de la cortisone : à la dose de 50 à 100 mg par jour, l'hormone corticale a assuré aux malades de LEMON une atrophie du cortex et une réduction de la sécrétion adrénocorticale des oestrogènes. L'addition d'extrait thyroïdien entre 15 et 120 mg minimise les effets secondaires de la cortisone. Sur 30 cas ainsi traités, 13 semblent avoir eu une prolongation de la survie.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I - La glande mammaire est sous la dépendance de l'équilibre hormonal, lequel varie au long de la vie génitale de la femme. Et l'on comprend que des conditions physiologiques ou physiopathologiques, endocrinien-  
nes, puissent aussi bien être favorables au développement d'un cancer du sein, qu'en enrayer la croissance, l'extension, la généralisation.

II - A l'aide de dosages hormonaux, d'études cyto-hormonales, d'observations expérimentales puis cliniques, on est arrivé à considérer les oestrogènes comme dotés de pouvoir cancérigène. Corollairement, les androgènes, les interventions chirurgicales susceptibles de supprimer les sources d'oestrogènes, directement ou indirectement (ovariectomie chirurgicale, radiothérapique, hormonale ; surrénalectomie, hypophysectomie) devaient théoriquement agir favorablement sur l'évolution du cancer du sein.

III - Pour préciser les indications du traitement endocrinien encore faut-il établir l'hormono-dépendance du cancer du sein sur lequel on se propose d'agir. En principe, le cancer est hormonosensible lorsque la

malade n'est pas encore ménopausée ; mais il existe des cancers hormonorésistants chez la femme jeune, et en l'absence de règles la femme "ménopausée" peut encore présenter une activité oestrogénique. La distinction est donc délicate et nécessite des dosages et examens, et aussi des épreuves thérapeutiques.

IV - Les diverses méthodes endocriniennes dont nous disposons actuellement assurent dans une proportion des cas que l'on peut fixer à 40 ou 50 p.cent une amélioration subjective, avec atténuation ou disparition des algies pendant une rémission plus ou moins prolongée ; parfois aussi une régression des lésions néoplasiques, en particulier des métastases osseuses. Pour certains auteurs, la survie est nettement prolongée, et assurée dans des conditions très améliorées. Selon l'âge de la malade, l'hormonosensibilité de la tumeur, on saura épuiser les diverses ressources chirurgicales : castration, surrénalectomie, hypophysectomie, et médicales, oestrogènes, androgènes, hormones corticosurrénales et peut-être hormone thyroïdienne.

-:-

Vu :

Vu :

Le Président :

Le Doyen :

signé : L. de GENNES

signé : L. BINET

Vu et permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

signé : Jean SARRAILH

- VI -

BIBLIOGRAPHIE.

-:-

E.ANDERSON

Hypophysectomie dans le cancer du sein  
généralisé.

Acta Endocrinol.XXIX pages 295-301

Octobre 1958.

H.J.B.ATKINS, M.A.FALCONER & collab.

Surrénalectomie et hypophysectomie  
dans les cancers avancés du sein.

Lancet I Pages 487-489 - 9 Mars 1957

G.E.BLOCK, A.B.VIAL

Surrénalectomie dans le cancer mammaire  
avancé.

Surg.Gyn.Obst.CVIII - pages 651-667

Juin 1959

R.BRUGNIER, G.A.GREZES RUEFF, J.R.ST MARC

Surrénalectomie bilatérale dans un  
cas de cancer du sein généralisé.

Soc.Chir.Toulouse 25 fév.1959

F.COSTE, B.PIGUET, J.B.PAOLAGGI

Remarques au sujet de la castration  
dans le traitement des métastases du  
cancer du sein.

Ligue Franç. contre le Rhum.

13 Mai 1959.

T.DAO, C.HUGGINS

Surrénalectomie bilatérale dans le  
traitement du cancer du sein.

Arch.of Surg.LXXI - pages 645-657  
nov.1955

P.DESBAILLETS

Le traitement hormonal des métastases  
généralisées du cancer du sein.

Schweiz.Med.Woch.LXXXVIII -  
pages 777-782 1958.

G.GRAPULIN

Cancer du sein et castration

Chirurgia Patol.Sper.V - pages 726-744  
1957.

HARMER

Surrénalectomie dans le cancer du sein  
XVIIè Congrès Soc.Int.Chir.Mexico 1957.

B.J.KENNEDY, L.A.FRENCH

Total hypophysectomy in advanced  
breast cancer

New Engl.J.Med.CCLV 20 déc.1957

S.KOFMAN, J.S.GARVIN

Treatment of cerebral metastasis of  
mammary cancer,

J.A.M.A. CLXIII pages 1473-1476 1957

A.LACASSAGNE

Les endocrines et le cancer

XVIIè Congr.Soc.Int.Chir.Mexico 1957.

J.LE BEAU

L'hypophysectomie dans le traitement  
du cancer.

XVIIè Congr.Soc.Int.Chir.Mexico 1957

H.M.LEMON

Arrest of metastatic mammary carcinoma  
by cortisone and thyroid

Annals.Int.Med.XLVI pp.457-484 Mars 1957.

E.F.LEWISON, F.H.TRIMBLE

Advanced mammary cancer treated with  
sex hormones,

J.A.M.A. CLXII pages 1429-1437 1956

A.A.LOESER

A new therapy for prevention of post-  
operative recurrences in genital and  
breast cancer. A six year study of  
prophylactic thyroid treatment.

Brit.Med.Journ.II déc.1954

J.Int.Coll.Surg.pp.337-348 Mars 1958.

G.LUMB, D.H.MACKENSIE

The incidence of metastases in adrenal  
glands and ovaries removed for carci-  
noma of the breast,

Cancer XII pages 521-526 1959.

P.MERIEL, L.BOUNHOURE & collab.

Hormonothérapie surrénalienne dans  
le traitement des métastases osseuses  
du cancer du sein.

Soc.Méd.Chir.Toulouse 25 Mars 1957

M.PERRAULT

Etat actuel de la chirurgie endocri-  
nienne dans le traitement du cancer du  
sein.

Soc.Fr.Thérap.27 avril 1958

J.SEROR

La surrénalectomie bilatérale dans  
le traitement du cancer du sein.

Semaine des Hôp.XXXI pages 485-492

Août 1955.

A.SICARD, C.MARSAN

La place des frottis vaginaux dans les  
indications et la posologie de l'andro-  
généothérapie complémentaire du cancer  
du sein.

Presse Méd.LXVII pp.363-366 -

25 Février 1959.

R.E.WILSON, A.G.JESSIMAN, F.D.MOORE  
Exacerbation du cancer du sein après  
ovariotomie et surrénalectomie.  
New Engl.J.Med. CCLVIII -  
pages 312-317 - 1958.

TABLE DES MATIERES

-:-

|                                                                                         | Pages |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Introduction .....                                                                   | 17    |
| II. Glandes endocrines et cancer;<br>mécanisme d'action de l'hormo-<br>nothérapie ..... | 24    |
| III. La chirurgie endocrinienne .....                                                   | 32    |
| a) ovariectomie .....                                                                   | 33    |
| b) surrénalectomie .....                                                                | 35    |
| c) hypophysectomie .....                                                                | 36    |
| IV. L'hormonothérapie .....                                                             | 39    |
| a) androgènes .....                                                                     | 39    |
| b) oestrogènes .....                                                                    | 40    |
| c) cortisone et ACTH .....                                                              | 41    |
| d) hormone thyroïdienne .....                                                           | 41    |
| V. Conclusions .....                                                                    | 44    |
| VI. Bibliographie .....                                                                 | 46    |



